



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09100240 A**(43) Date of publication of application: **15 . 04 . 97**

(51) Int. Cl.

A61K 45/06
A61K 31/34
A61K 31/44
A61K 45/00
A61K 45/00
// C07D307/80

(21) Application number: **08154170**(22) Date of filing: **14 . 06 . 96**(30) Priority: **14 . 06 . 95 FR 95 9507064**(71) Applicant: **SANOFI SA**(72) Inventor: **NISATO DINO**

(54) **USE OF ANGIOTENSIN II ANTAGONIST AND
 BENZOFURAN DERIVATIVE FOR
 MANUFACTURING MEDICINE EFFECTIVE FOR
 TREATMENT OF PARTICULARLY
 CARDIOVASCULAR COMPLAINT**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition effective for treating cardiovascular complaint, particularly for acute and chronic cardiac insufficiency.

SOLUTION: This composition contains an angiotensin II

antagonist such as irbesartan and a benzofuran derivative having antiarrhythmic effect. The content of the angiotensin II antagonist is 1-600mg and the benzofuran derivative is 10-600mg and N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-methylsulfonamide)benzofuran-3-ylcarbonyl)phenoxy]propylamine is exemplified. It can be dosed in the form of oral, parenteral, nasal, topical inhalation, transdermal and rectal preparations once to five times, preferably once a day.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100240

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/06	ABN		A 6 1 K 45/06	ABN
31/34			31/34	
31/44			31/44	
45/00	ABQ		45/00	ABQ
	AEQ			AEQ

審査請求 未請求 請求項の数19 OL (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-154170

(22) 出願日 平成8年(1996)6月14日

(31) 優先権主張番号 9 5 0 7 0 6 4

(32) 優先日 1995年6月14日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 592028330

サノフィ

SANOFI

フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ
フ 32-34

(72) 発明者 ディーノ・ニサト

フランス国、34680 サン・ジョルジュ・
ドルク、リュ・ドゥ・テール・ルージュ
2

(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

(54) 【発明の名称】 特に心血管系の愁訴の治療に有効な医薬品の製造のためのアンギオテンシン II 拮抗剤及びベンゾフラン誘導体の使用

(57) 【要約】

【課題】 心血管系愁訴の治療のための組合せ組成物を提供すること。

【解決手段】 アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用して心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物を調製する。また、本発明は、アンギオテンシンII拮抗剤とベンゾフラン誘導体を含有する薬学的組成物、及び該薬学的組成物を投与するためのキットに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 心血管系の愁訴の治療に有効な薬学的組成物の製造のための、アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体の使用。

【請求項2】 急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物の製造のための請求項1に記載の使用。

【請求項3】 アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン又はN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びこれらの塩の1つ又はN-デセチルアミオダロン又はN-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミンの、請求項1及び2のいずれかに記載の使用。

【請求項4】 請求項1、2及び3のいずれか1項に記載の使用であって、アンギオテンシンII拮抗剤がイルベサルタンである使用。

【請求項5】 抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化合物を薬学的賦形剤と供に含有する薬学的組成物。

【請求項6】 アミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤を含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】 N, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン又はこれらの塩の1つ及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項8】 N-デセチルアミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項9】 N-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学組成物。

【請求項10】 請求項6、7、8及び9のいずれか1項に記載の薬学的組成物であって、アンギオテンシンII阻害剤がイルベサルタンであるもの。

【請求項11】 10mgから600mgの抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及び1mgから600mgのアンギオテンシンII阻害化合物を含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項12】 50mgから400mgのアミオダロン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する請求項5、6及び10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】 50mgから400mgのN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンア

ミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する請求項5、6及び10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】 経口投与のための請求項5から13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項15】 心血管系の愁訴の治療のための請求項5から14のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項16】 急性又は慢性心不全の治療のための請求項5から14のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項17】 アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体の逐次投与による心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療のためのキットであって、前記アンギオテンシンII拮抗剤及び前記ベンゾフラン誘導体が別々にパッケージされたもの。

【請求項18】 アンギオテンシンII拮抗剤がイルベサルタンである請求項17に記載のキット。

【請求項19】 請求項17又は18に記載のキットであって、抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体が、アミオダロン、N, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン又はこれらの塩の1つ、N-デセチルアミオダロン及びN-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミンから選択されるもの。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤及びベンゾフラン誘導体の組合せ使用に関する。

【0002】特に本発明は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療におけるイルベサルタン (irbesartan) 及びアミオダロン (amiodarone) の使用に関する。

【0003】本発明はまた、特に心不全の治療のために有効な新規な薬学的組成物に関する。この薬学的組成物は、2種類の活性成分より成り、その1つがその抗不整脈活性で知られるベンゾフラン誘導体であり、他方がアンギオテンシンII拮抗性化合物である。

【0004】

【従来の技術】心不全は、心筋の収縮の減少に関連した異常状態として定義され、この状態では、心臓は体の種々の器官及び組織の代謝需要を満足する必要量の血液を送り出すことができない。

【0005】Framinghamの研究 (P.A. McKee et al., New Engl. J. Med. 1971, 285, 1441-1446) に従えば、心不全は、それ自身としては疾患ではなく、種々の心臓病が臨床的に現れたものであることは明かである。実際に、心臓の異常の幾つかの形態により心室機能不全とな

り、心不全の一連の徴候の原因となる。従って、心不全が種々の原因を別々に発現する一連の症状、及び種々の原因を有する一連の症状の総和であれば、単一の治療薬では、これを治療するには不十分であることは明かである。

【0006】左心室肥大と急死との間には密接な関係があり、この関係は、左心室肥大と心室の不整脈の組合せによって部分的に説明されている。

【0007】重篤な心不全に罹患している患者は、高レベルの異所性の心室活動性を有し、心不整脈による急死は、心不全による死亡の40%以上の原因となっている。

【0008】心不全に罹患している患者の死亡率は、該患者の寿命を延ばすことができる新規な治療薬をサーチすることに繋がる。

【0009】血管拡張剤を心不全の治療に使用することは正しいと思われる。更に、血行動態及び神経内分泌プロフィールは、ジギタリス様化合物、グリコシド及び／又は利尿薬及び血管拡張剤で長期間治療することによって改善される。

【0010】心不全の治療における改善は、変換酵素の阻害剤のみ又は他の治療薬との組合せを用いても期待されうる。

【0011】コンセンサス (CONSENSUS) I の研究 (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 678-684)、セーブ (SAVE) の研究 (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 669-677) 及びソルブド (SOLVD) (N. Engl. J. Med., 1991, 325, 293-302) の結果は、明らかに、変換酵素阻害剤が、左心室収縮不全に関連した穏和、中程度又は重篤な心不全に罹患している患者の治療に使用できることを示している。この場合、変換酵素阻害剤は生活の質及び患者の生存率を改善する。

【0012】現在は、心不全の原因にかかわらず、患者は、ほとんどの場合幾つかの医薬：ジギタリス様化合物、利尿薬及び変換酵素阻害剤の組合せを用いて治療される (J. G.F. Cleland et al., Br. Heart J., 1994, 72 (2, Suppl.) 573-579)。

【0013】国際特許出願WO93/20839には、心筋梗塞後の死亡率を減少させるために、変換酵素阻害剤、レニン阻害剤又はアンギオテンシンII拮抗剤のようなレニン-アンギオテンシン系の阻害剤を長期間使用することが開示されている。この発明に従えば、レニン-アンギオテンシン系の阻害剤は、ベーターアドレナリン様ブロッカー、抗凝固薬又はアスピリンのような他の活性成分と組み合わせて投与されうる。

【0014】カナダ特許出願2,070,085には、カルシウムチャンネルブロッカー及び変換酵素阻害剤を含有した、放出が維持される薬学的組成物であって、高血圧、心不全及び他の循環系の諸問題を治療するために有効なものが開示されている。

【0015】心不全に罹患している患者におけるロザルタン (losartan)、即ちアンギオテンシンII阻害剤の有益な作用は、J. Hypertension, 1994, 12 (suppl. 2), p. S31-S35に示されている。

【0016】米国特許4,868,179には、ヒドララジン (hydralazine) 及びイソソルビドジナイトレート (isosorbide dinitrate) を含有する薬学的組成物の経口投与を具備する慢性心不全に関連する死亡率を減少する方法が示されている。

【0017】欧州特許0,527,720には、変換酵素阻害剤及び7-フルオロー-1-メチル-3-メチルスルフィニル-4-キノロンを含有する薬学的組成物の投与による心不全の治療方法が開示されている。

【0018】国際特許出願WO90/09171には、アミオダロン、ニトロ誘導体及び任意にベーターブロッカーを含有する心臓保護医薬製剤であって、心不全に有効なもの、及び梗塞の発生又は急死の予防に有効なものが開示されている。

【0019】抗頻脈活性を有する代表的なベンゾフラン誘導体は、以下の文献の1つに開示されたような化合物に関連するものであると理解される。該文献は米国特許3,248,401及び5,223,510、欧州特許338,746及び特許出願WO88/07996、WO89/02892、WO90/2743及びWO94/29289である。

【0020】これらの化合物のうち、米国特許3,248,401に開示されたアミオダロン及び米国特許5,223,510に開示されたN,N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン又はドロネダロン (dronedarone) (これはSR33589としても知られる。) 及びこれらの塩が好ましい。

【0021】これらの化合物の活性代謝物も好ましい化合物である。特にフランス特許2,550,091に開示されたN-デセチルアミオダロン及びこれらの塩、並びに米国特許5,223,510に開示されたN-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びその塩は好ましい化合物である。

【0022】アミオダロンは、クラスIIIの抗不整脈剤であると考えられている (B.N. Singh et al., Current Opinion in Cardiology, 1994, 9, 12-22)。これは、心室及び上室の不整脈を治療するために世界中で使用されている。

【0023】更に、心不全、非持続性心室頻脈又はこれら2種類の一連の症状に罹っている患者におけるアミオダロンの予防的な使用に関する予備的な研究により、有望な結果が得られた。

【0024】実際に、ジェシカ (GESICA) の研究 (H.C.

Doval et al., Lancet, 1994, 344, 493-498) には、2年間モニターされた重篤な心不全に罹っている患者でなされた観測が開示されている。この研究では、低投与量でのアミオダロンでの治療が、試験されたサブグループの全てにおいて、及び可能な非持続性心室頻脈とは無関係に致死率及び入院期間を減少させることが示された。

【0025】40%以下の左心室駆出のフラクションを示す患者について行われた他の研究(J. J. Mahmaria et al., Am. J. Cardiol. 1994, 74, 681-686) には、50から100mgの日用量で投与されたアミオダロンが心臓の血行動態及び収縮性を改善することが示されている。

【0026】重篤な不整脈とこれに続く鬱血性心筋症を示す患者において、アミオダロンが、変換酵素阻害剤、ジギタリス様化合物又は利尿剤と組み合わせて治療に用いられる(Acta Med. Austriaca, 1992, 19 (3), 83-87)。

【0027】特許出願WO95/09625には、心不全の治療にアミオダロンを使用することが開示されている。この場合、アミオダロンは、例えば利尿剤、強心剤、血管拡張剤又は変換酵素阻害剤のような他の治療剤と組み合わせることができる。

【0028】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、アミオダロンとアンギオテンシンII拮抗剤を組み合わせることは、心血管系愁訴の治療に対してこれまで考察されていなかった。

【0029】従って、本発明の目的は、心血管系愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤の組合せ治療剤、特に、抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化合物を、薬学的賦形剤と共に含有する新規な薬学的組成物を提供することである。

【0030】本発明の目的は、心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物を調製するために、アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用することである。特に、本発明の目的は、アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン若しくはドロネダロン、及びこれらの塩又はこれらの活性代謝物の1つを、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物の調製に使用することである。

【0031】

【課題を解決するための手段】上記課題は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤とベンゾフラン誘導体を組合せて使用することによって解決される。

【0032】

【発明の実施の形態】本発明に従えば、アンギオテンシンII拮抗剤の語は、アンギオテンシンIIのサブタイプA

T1の受容体に対して強い親和性を有する非ペプチド化合物を言うことと解される(M. I. Steinberg et al., Cardiovascular Drug Reviews, 1993, 11(3), 312-358)。これは、一般に、ピフェニルメチル(これ自身は酸性基を結合している。)で置換された窒素を含有するヘテロ環に関連する。特に例示される窒素含有ヘテロ環の内には、イミダゾール及び、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール及びトリアゾールのような他の5-員環がある。このような化合物は、以下の特許又は特許出願に開示されている: EP28, 834-A, EP253, 310-A, EP324, 377-A, WO91/14679, EP392, 317-A, EP403, 159-A, EP573, 271-A, WO94/08989, WO94/08990, US4, 576, 958, US4, 582, 847, US4, 207, 324及びUS4, 340, 598。

【0033】他のアンギオテンシンII阻害化合物は、縮合ヘテロ環を形成した誘導体、特にベンズイミダゾール及びイミダゾピリジンに関する特許又は出願に開示されている: EP399, 731-A, EP400, 974-A, EP392, 317-A, EP260, 613-A, EP412, 848-A, EP420, 237-A, EP502, 314-A, EP503, 162-A, EP552, 765-A, EP546, 358-A, EP595, 151-A, EP598, 702-A, EP245, 637-A, US4, 880, 804, WO93/190067, WO94/01436及びWO94/204, 498。

【0034】更に、他のアンギオテンシンII阻害化合物は、任意に縮合した6-員窒素含有ヘテロ環から形成される。このような化合物は、特に以下の特許又は特許出願に開示されている: EP412, 848-A, GB2, 234, 748, WO91/07404, EP487, 252-A, EP443, 983-A, EP403, 159-A, EP434, 249-A, EP500, 409-A, WO94/03449, WO94/07492, WO94/11379, WO94/11369及びWO95/002596。

【0035】最後に、アンギオテンシンII阻害化合物の他のタイプの構造は、特に以下の特許又は特許出願に開示されている: EP566, 060-A, WO94/00450及びEP604, 259。

【0036】特に、本発明に従ったこれらの使用に適したアンギオテンシンII拮抗剤のうち、及び本発明に従った薬学的組成物において、以下の化合物を挙げることができる。これらの化合物は、これらの国際的非商標名又はこれらのコード名によって公知であり、各コードに関連した化学構造は、以下に示されるか又はケミカルアブストラクツに開示されている。

【0037】イルベサルタン、ロザルタン、バルサルタ

10

20

30

40

50

ン (valsartan)、ゾラサルタン (zolasartan)、テルミサルタン (telmisartan)、

A-81282: 4-(N-ブチル-N-[(2'-[1H-テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸、

A-81988: 2-[N-プロピル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸、

ANA-756又はタソサルタン (tasosartan)、

BMS-184, 698: 2-シクロプロピル-3-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) オキシ]- (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソル-4-イル) キノリンカルボン酸メチル、

CGP-49870: 1-[[N-(1-オキソベンチル)-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [[1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル] アミノ] メチル] シクロペンタンカルボン酸、

CI-996: 2-プロピル-4-[(3-トリフルオロアセチル) ピロール-1-イル] -1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

CL-329, 167: 2-ブチル-6-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-4-(3H)-キナゾリノン、

CP-1616418: 2-ブチル-4-クロロ-1-(5-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ピリミジン-2-イルメチル) イミダゾール-5-カルボン酸、

D-8731: 2-エチル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メトキシ] キノリン、

DMP-581: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシアルデヒド、

DMP-811: 4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル] 1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

DUP-532: 4-(ペンタフルオロエチル)-2-プロピル-1-[[2'-イミダゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

E-4177: 4'-[(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-3-イル) メチル]-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボン酸、

EMD-66397: 2-(2-ブチル-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-ビフェニルメチル)-3H-イミダゾ (4, 5-c) ピリジン-5-イルメチル) 安息香酸エチルカリウム塩、

EXP-408: 4-エチル-1-(3-フルオロ-2'-(3-メチルブトキシカルボニルアミノスルホニル) ビフェニル-4-イルメチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸メチル、

EXP-970, EXP-3174: 2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) (1, 1'-ビフェニル)-4-イル) メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

EXP-3892: 2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

EXP-6803: 2-[4-[2-n-ブチル-4-クロロ-5-(メトキシカルボニルメチル)-1-イミダゾリルメチル] フェニルアミノカルボニル] 安息香酸ナトリウム、

EXP-7711: 4'-[2-ブチル-4-クロロ-5-(ヒドロキシメチル) イミダゾール-1-イルメチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボン酸、

GA-0050: 2-(6-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ (4, 5-b) ピリド-3-イル) メチル) キノリン-2-イル) 安息香酸ナトリウム、

GR-138, 950: 1-((3-プロモ-2-(2-(((トロフルオロメチル) スルホニル) アミノ) フェニル)-5-ベンゾフラニル) メチル)-4-シクロプロピル-2-エチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、

HN-65, 021: 2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 1-[(エトキシカルボニル) オキシ] エチル、

KT-3671: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-プロピル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-4-(3H)-シクロヘプトイミダゾロン、

KW-3433: 2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ (4, 5-b) ピリド-3-イルメチル)-5-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b, f) アゼピン、

L-158, 809: 5, 7-ジメチル-2-エチル-3-((2'-(1H-テトラゾール-5-イル) (1, 1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-3H

-イミダゾ (4, 5) ピリジン -水和物、
 L-158, 978: 2-エチル-7-メチル-3-[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-3H-イミダゾール [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸、
 L-159, 282, L-159, 686: 1, 4-ビス (N, N-ジフェニルカルバモイル) ピペラジン-2 (S) -カルボン酸、
 L-159, 689: N-[3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2-プロピル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-6-キナゾリニル]-N-ペンチルベンズアミド、
 L-159, 874: 1-(N, N-ビス (3-クロロフェニル) カルバモイル)-4-(N, N-ジベンチルカルバモイル) ピペラジン-2 (S) -カルボン酸、
 L-161, 177: 2-エチル-5, 7-ジメチル-3-[[2'-(3H-1, 2, 3, 5-オキサジアゾール-4-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-S-オキシド-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、
 L-161, 816: 3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジル)-7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピペラジン-5-カルボン酸メチルのカリウム塩、
 L-162, 154, L-162, 234: 2-(4'-(1-(3-(5-ブチル)-2-オキソ-2-(2-トリフルルフェニル)-(1, 3, 4-トリアゾール) メチル) ビフェニル) スルホニルアミノカルボン酸1, 1-ジメチルエチル、
 L-162, 441: [[4'-[[2-ブチル-5-メチル-6-[(1-オキソペンチル) アミノ]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-3-イル] メチル] [1, 1'-ビフェニル]-2-イル] スルホニル] カルバミン酸ブチル、
 L-163, 007: N-(4'-(3-ブチル-5-オキソ-1-(5-プロピオンアミド-2-(トリフルオロメチル) フェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) ビフェニル-2-イルスルホニル) カルバミン酸、
 L-163, 017: [[4'-[[6-(ベンゾイルアミノ)-7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-3-イル] メチル] [1, 1'-ビフェニル]-2-イル] スルホニル]-3-メチルカルバミン酸ブチル、
 LF-7-0156: 2-[[[2-ブチル-1-(4-カルボキシフェニル) メチル]-1H-イミダゾール-5-イル] メチル] アミノ] 安息香酸、
 LR-B-081: 2-(4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-(2'-(1H-テトラゾール-5-

イル)-(1, 1'-ビフェニル)-4-イル) メチル]-1-(6H)-ピリミジニル) メチル]-3-チオフェンカルボン酸メチル、
 LY-285, 434: 2-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル) フェニル)-1H-インドール-1-イル) オクタン酸、
 ME-3221: 3-メトキシ-2, 6-ジメチル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1-ビフェニル]-4-イル] メトキシ] ピリジン、
 MK-996: N-[[4'-[(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-3-イル) メチル] [1, 1'-ビフェニル]-2-イル] スルホニル] ベンズアミド、
 PD-123, 177: 1-[(4-アミノ-3-メチルフェニル) メチル]-5-(ジフェニルアセチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸、
 PD-123, 319: 1-[4-(ジメチルアミノ)-3-メチルベンジル]-5-(ジフェニルアセチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-6 (S) -カルボン酸、
 PD-150, 304: 4-(2-ブチル-5-(1-ブチル-3-(5-メチルチオフェン-3-イルメチル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデンメチル) イミダゾール-1-イルメチル) 安息香酸、
 RWJ-38970, RWJ-46458: [4-エチル-4-メチル-6-オキソ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-2-ビペリジニリデン] 酢酸エチル、
 SC-48742: [1, 1'-ビフェニル]-2-カルボン酸、4'-[[2-ブチル-4-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル] メチル]、
 SC-50560: 5-[4'-(3, 5-ジブチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) ビフェニル-2-イル]-1H-テトラゾール、
 SC-51316: 2, 5-ジブチル-4-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン、
 SC-51895: 1, 4-ジブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾリン-2-オン、
 SC-52458又はフォラサルタン (forasartan): 5-[(3, 5-ジブチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル]-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ピリジン、
 SKF-108, 566又はエプロサルタン (eprosart

an)、

SL-910, 102: 6-ブチル-(2-フェニル
エチル)-5-(2'-(1H-テトラゾール-5-
イル)(1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル-
4(1H)-ピリミジノン、

TAK-536: 2-エトキシ-1-(2'-(5-
-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジア
ゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル)メチル) 1
H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、

TCV-116又はカンデサルタン(candesartan)、
U-96, 849: 5, 8-エタノ-5, 8-ジメチ
ル-2-n-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)
(1, 1'-ビフェニル)-4-イル]メチル]-1
H, 4H-1, 3, 4a, 8a, テトラアザシクロペン
タナフタレン-9-オン、

UP-269-6: 5-メチル-7-プロピル-8-
(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニ
ル-4-イル)メチル)-1, 2, 4-トリアゾロ-
(1, 5-c)ピリミジン-2(3H)-オン、

UP-27, 522: 7-ブチル-5-ヒドロキシ-
6-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ
ニル-4-イルメチル)-1, 2, 4-トリアゾロ
(1, 5-a)ピリミジン、

UR-7198, WAY-126, 227: 5, 6,
7, 8-テトラヒドロ-N-[2'-(1H-テトラゾ
ール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イ
ル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)-4-キナ
ゾリンアミン、

WK-1492: 2-(5-エチル-3-(2-(1
H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)
メチル-1, 3, 4-チアゾリン-2-イルイデン)アミ
ノカルボニル-1-シクロペンテンカルボン酸ジカリウ
ム、

XH-148: 2-プロピル-4-(4-(2-ピリ
ジル)ピペラジン-1-イルメチル)-1-(2'-
(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イ
ルメチル)イミダゾール-5-カルボン酸、

XR-510: 1-(2'-(イソペンチルオキ
シカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-
(1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-
[2-(N-ブチル-N-ピリド-3-イルアミノ)
プロピオニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イ
ミダゾール、

YM-358: 2, 7-ジエチル-5-[2'-
(1H-テトラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビフ
ェニル]-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1,
5-b][1, 2, 4]-トリアゾール、

YM-31, 472: 2-ブチル-4-(3, N-ジ
メチル-2-ブテナミド)-1-(2'-(1H-テト

ラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル)イ
ミダゾール-5-カルボン酸1-(エトキシカルボニル
オキシ)エチル、

これらのうちイルベサルタンが特に好ましく、これらは
そのまま若しくは多形体のいずれか、又はこれらの塩若
しくは溶媒和化合物の1つの形態である。

【0038】本発明に従えば、アンギオテンシンII拮抗
剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用
することにより、心血管系の愁訴の治療、特に急性又は
慢性心不全の治療において、薬効の相乗作用がもたらさ
れることが今回見出された。

【0039】特に、アンギオテンシンII拮抗剤及びアミ
オダロン又はドロネダロン及びこれらの塩若しくはこれ
らの活性代謝物の1つを使用することにより、急性又は
慢性心不全の治療において薬効の相乗作用がもたらさ
れ、これによって患者の生存率の増加及び死亡率の減少
が可能となる。

【0040】このように、本発明の目的は、心血管系の
愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬
学的組成物を調製するために、アンギオテンシンII拮抗
剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用
することにある。特に、本発明の目的は、上述のような
アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン若しくはド
ロネダロン、及びこれらの塩又はこれらの活性代謝物の
1つを、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的
組成物の調製に使用することである。

【0041】前記の使用のための好ましいアンギオテン
シンII拮抗剤はイルベサルタンである。

【0042】本発明に従えば、アンギオテンシンII阻害
剤と組み合わせることにより、抗不整脈活性を有するベ
ンゾフラン誘導体の投与量を減少させることができる。
従って、有利な点として、アミオダロンの望まない効果
が顕著に減少されうる。

【0043】患者に本発明に従った組合せ剤(アンギオ
テンシンII拮抗剤及びベンゾフラン誘導体)を投与する
間に、いずれかの他の医薬、例えばジギタリス用化合物
または利尿剤のようなものを同時に投与することができ
る。

【0044】本発明の目的はまた、抗不整脈活性を有す
るベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化合
物を、薬学的賦形剤と供に含有する新規な薬学的組成物
である。特に、本発明の目的は、心血管系の愁訴、特に
心不全の治療のための新規な組成物であって、抗不整脈
活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシン
II阻害化合物を、薬学的賦形剤と供に含有するものであ
る。

【0045】特に、このような組成物は、
- アミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ま
しくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と供に含有する。

【0046】又はこの他には、

ー ドロネダロン又はこれらの塩の1つ及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と供に含有する。

【0047】又はこの他には、

ー N-デセチルアミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と供に含有する。

【0048】又は

ー N-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と供に含有する。

【0049】該組成物は、好ましくは、10mgから600mgの抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体、及び1mgから500mgのアンギオテンシンII阻害化合物を含有するものである。

【0050】特に、この化合物は、50mgから400mgのアミオダロン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する。

【0051】また、この他としては、50mgから400mgのN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する。

【0052】本発明に従った薬学的組成物は、1日に1*

例1 錠剤

アミオダロン塩酸塩	150	mg
イルベサルタン	25	mg
ラクトース	48.	5mg
コーンスターチ	44	mg
タルク	25	mg
ポリビニルピロリドン	9	mg
無水コロイド状シリカ	0.	5mg
ステアリン酸マグネシウム	3.	0mg
純水qs		

300 mg

例2 錠剤

アミオダロン塩酸塩	200	mg
イルベサルタン	50	mg
ラクトース	72.	5mg
修飾されたコーンスターチ	48	mg
タルク	25	mg
無水コロイド状シリカ	0.	5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.	0mg
	400	mg

例3 i. v. 注射可能溶液

アミオダロン塩酸塩	200	mg
イルベサルタン	25	mg
ポリソルベート80	500	mg

* から5回、好ましくは1日に1から2回、更に好ましくは1日に1回投与されうる。

【0053】このような組成物は、経口、非経口、鼻腔、吸入、局所、経皮又は直腸投与のための組成物を得るために、薬学的に適合した賦形剤と混合することによって得ることができる。これらのうち経口投与が好ましい。従って、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、溶液又は懸濁液が調製されうる。

【0054】本発明の他の態様に従えば、上記のアンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体が、心血管系の愁訴、特に心不全の治療に逐次的に投与されうる。

【0055】従って、本発明はまた、アンギオテンシンII及び抗不整脈活性を有するベンゾフランを逐次的に投与することによる心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療のためのキットであって、前記アンギオテンシンII拮抗剤及び前記ベンゾフラン誘導体が、別々にパッケージングされているものに関する。特に、前記キットは、アンギオテンシンII拮抗剤、特に上記のイルベサルタン、及びアミオダロン若しくはドロネダロン又はこれらの塩の1つ、又はこれらの活性代謝物の1つを含有する。

【0056】以下の例は本発明の例示である。

【0057】

【実施例】

15	16
ベンジルアルコール	1 0 0 mg
注射可能製剤用の水qs	5 ml
例 4 錠剤	
ドロネダロン	1 5 0 mg
イルベサルタン	2 5 mg
ラク トース	4 7. 5 mg
コーンスターチ	4 0 mg
タルク	2 5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9 mg
無水コロイド状シリカ	0. 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	3. 0 mg
蒸留水qs	3 0 0 mg
例 5 錠剤	
アミオダロン塩酸塩	1 5 0 mg
アンギオテンシンII阻害剤	5 0 mg
ラク トース	5 2. 5 mg
コーンスターチ	2 0 mg
タルク	1 5 mg
ポリビニルピロリドン	9 mg
無水コロイド状シリカ	0. 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	3. 0 mg
純水qs	3 0 0 mg
例 6 錠剤	
アミオダロン塩酸塩	1 0 0 mg
アンギオテンシンII阻害剤	2 5 mg
ラク トース	1 2 8. 5 mg
修飾されたコーンスターチ	5 0 mg
タルク	2 5 mg
無水コロイド状シリカ	0. 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 0 mg
純水qs	4 0 0 mg

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
// C 0 7 D 307/80

識別記号 庁内整理番号

F I
C 0 7 D 307/80

技術表示箇所